

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ³ : C07D451/14, 451/12, 451/04 C07D453/02, 471/08; A61K 31/46 A61K 31/445 // C07D233/06, 209/42 C07C125/065 (C07D471/08, 223/00 C07D221/00)</p>		<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 84/00166</p> <p>A1</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Januar 1984 (19.01.84)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH83/00081</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juni 1983 (24.06.83)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: 3979/82 4267/82 6950/82 6951/82 7494/82 7495/82 1256/83</p> <p>(32) Prioritätsdaten: 29. Juni 1982 (29.06.82) 13. Juli 1982 (13.07.82) 30. November 1982 (30.11.82) 30. November 1982 (30.11.82) 22. Dezember 1982 (22.12.82) 22. Dezember 1982 (22.12.82) 9. März 1983 (09.03.83)</p> <p>(33) Prioritätsland: CH</p> <p>(71) Anmelder: SANDOZ AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).</p> <p>(72) Erfinder: DONATSCH, Peter ; Herrenweg 34, CH-4123 Allschwil (CH). ENGEL, Günter ; Im Hasengarten 11, D-7858 Weil (DE). HÜGI, Bruno ; Hauptstrasse 86A, CH-4148 Pfeffingen (CH). RICHARDSON, Brian, Peter ; Im Hofacker 8, CH-4312 Magden (CH). STADLER, Paul ; Jakobsweg 7, CH-4105 Biel-Benken (CH).</p> <p>(81) Bestimmungsstaat: CH.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>		
<p>(54) Title: BENZOIC ACID PIPERIDYL ESTER DERIVATIVES AND METHOD OF PRODUCTION AND UTILIZATION THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: BENZOESÄUREPIPERIDYLESTER-DERIVATE BZW. VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Di-carbocyclic or heterocyclic carbonic acid ester of a piperidinol containing an alkyl bridge, or corresponding amides or esters or amides from substituted benzoic acids or of a piperidinol or piperidylamine containing an alkyl bridge, showing a serotonin-M antagonistic action, useful as analgesic drugs, particularly as anti-migrain and anti-arrhythmia drugs.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Di-carbocyclische oder heterocyclische Carbonsäureester eines eine Alkylenbrücke enthaltenden Piperidinols oder entsprechende Amide oder Ester oder Amide von substituierten Benzoësäuren und eines eine Alkylenbrücke enthaltenden Piperidinol oder Piperidylamins besitzen Serotonin-M-antagonistische Wirkung und können als Analgetika, insbesondere Antimigränenmittel sowie als Antiarrhythmika verwendet werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	LI	Liechtenstein
AU	Australien	LK	Sri Lanka
BE	Belgien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SL	Soviet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika
KP	Demokratische Volksrepublik Korea		

- 1 -

**Benzoësäurepiperidylester-Derivate bzw.
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung**

Die Erfindung bezieht sich auf Benzoësäurepiperidylester-Derivate und umfasst Analoga der Benzoësäure, beispielsweise polycarbocyclische und heterocyclische Carbonsäuren.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere einen di-carbo-
cyclischen oder heterocyclischen Carbonsäureester eines eine
Alkylenbrücke enthaltenden Piperidinols oder ein entsprechendes
Amid oder einen Ester oder ein Amid einer substituierten Benzoë-
säure und eines eine Alkylenbrücke enthaltenden Piperidinols
10 oder Piperidylamins mit der Massgabe, dass

15 a) jeder Benzoësäureester, der eine Alkylenbrücke zwischen zwei
Kohlenstoffatomen des Piperidyl-Ringes besitzt, im Phenyl-
ring zumindest in einer der ortho- oder meta-Stellungen
substituiert ist

20 b) in jedem Benzoësäureester, der in den beiden ortho-Stellun-
gen des Phenylringes unsubstituiert ist, oder zumindest in
einer der ortho-Stellungen durch Halogen oder Alkyl substi-
tuiert ist und in den meta- und para-Stellungen jeweils nur
Wasserstoff oder Halogen besitzt und die Alkylenbrücke zwi-
schen zwei Ringkohlenstoffatomen des Piperidyl-Ringes be-
sitzt, die Alkylenbrücke zwischen zwei Kohlenstoffatomen des
Piperidyl-Ringes mindestens 3 Kohlenstoffatome besitzt.



- 2 -

5 c) in jedem eine Oxy-Gruppe enthaltenden Benzoësäureester, der eine Alkylenbrücke zwischen dem Stickstoffatom des Piperidyl-Ringes und einem Ring-Kohlenstoffatom besitzt, sich zumindest noch ein anderer Substituent als ein Oxy-Substituent befindet oder nur 2 Oxy-Substituenten im Benzoësäurekern anwesend sind.

10 d) in jedem monocyclischen, heterocyclischen Carbonsäureamid oder -ester, worin der Heterocyclus ein 6 gliedriger Ring ist, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, oder in jedem cyclischen heterocyclischen Carbonsäureamid, dessen Heterocyclus zwei Sauerstoffatome enthält, im Piperidyl-Ring eine Alkylenbrücke zwischen dem Piperidyl-Stickstoffatom und einem Piperidyl-Kohlenstoffatom besteht

15 e) in jedem Benzoësäureamid die Alkylenbrücke des Piperidyl-Ringes an ein Ring-Kohlenstoffatom und an das Stickstoffatom gebunden ist, und

20 f) in keinem Benzoësäureamid sich in einer der ortho-Stellungen ein Alkyl-, Hydroxy- oder Halogen-Rest befindet.

g) Thienoyl- und Naphthoyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-ylester ausgeschlossen sind.

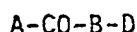
und dessen Salze, beispielsweise Säureadditionssalze und quaternäre Ammoniumsalze, beispielsweise des Stickstoffatoms des Piperidyl-Ringes. Alle diese Verbindungen und Salze werden nachfolgend als Verbindungen der Erfindung bzw. Verbindungen gemäss der Erfindung bezeichnet.



- 3 -

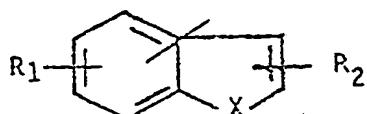
Die Verbindungen können wo erwünscht substituiert sein. Die Substituenten der Benzoësäureester und -amide bilden keinen Ring. In einer Gruppe von Verbindungen ist die Ringstruktur des Säureteiles di-carbocyclisch. In einer anderen Gruppe von 5 Verbindungen ist die Ringstruktur des Säureteiles heterocyclisch, vorzugsweise bicyclisch und enthält zweckmässigerweise ein Ring-Heteroatom. Zweckmässigerweise besitzt die Alkylenbrücke zumindest 3 Kohlenstoffatome. Andererseits kann die Alkylenbrücke an das Piperidyl-Stickstoffatom gebunden sein.

10 Im besonderen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,



I

worin A eine Gruppe der Formel II,



II

15 bedeutet, worin die freie Bindung sich an jedem der miteinander verbundenen Ringe befinden kann,

X für $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_3-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$,

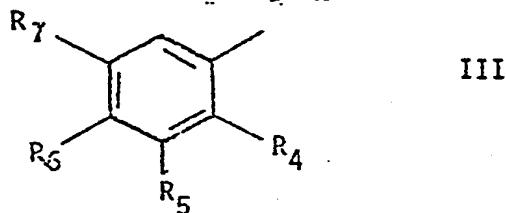
R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C₁₋₄)Alkylamino, di(C₁₋₄)Alkylamino, Mercapto oder (C₁₋₄)Alkylthio, und

20 R₃ für Wasserstoff, (C₁₋₄)Alkyl, (C₃₋₅)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl stehen, oder



- 4 -

eine Gruppe der Formel III,

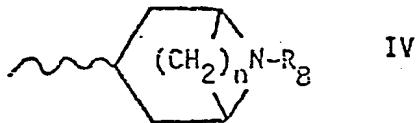


bedeutet, worin

5 R_4 bis R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C_{1-4}) Alkylamino, $di(C_{1-4})$ Alkylamino, Halogen, (C_{1-4}) Alkoxy, (C_{1-4}) Alkyl, (C_{1-4}) Alkanoyl-amino oder Pyrrolyl stehen mit der Massgabe, dass zumindest eines von R_4 oder R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt.

B ist $-O-$ oder $-NH-$,

10 D eine Gruppe der Formel IV,



bedeutet, worin

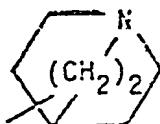
n für 2, 3 oder 4 und

R8 für Wasserstoff, (C_{1-7}) Alkyl, (C_{3-5}) Alkenyl oder Aralkyl

15 stehen, oder

- 5 -

eine Gruppe der Formel V,



V

bedeutet mit der weiteren Massgabe, dass

i) falls A für eine Gruppe der Formel III und B für -NH- stehen, dann D eine Gruppe der Formel V bedeutet,

5

ii) falls A für eine Gruppe der Formel III steht, worin entweder R_4 Wasserstoff oder R_4 Halogen oder Alkyl und R_5 bis R_7 jeweils Halogen oder Wasserstoff bedeuten, B für -O- und D für eine Gruppe der Formel IV stehen, n 3 oder 4 bedeutet,

10

iii) falls A für eine Gruppe der Formel III steht und eines von R_4 bis R_7 Alkoxy bedeutet und D für eine Gruppe der Formel V steht, dann ist entweder eines der anderen von R_4 bis R_7 anders als Wasserstoff und Alkoxy oder nur zwei von R_4 bis R_7 sind Alkoxy,

15

iv) falls A für eine Gruppe der Formel III steht, worin R_4 Alkyl oder Halogen bedeutet, dann steht B für -O-

20

sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

Jede Alkylgruppe steht vorzugsweise für Methyl, Aethyl oder Propyl. Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy oder Aethoxy. Aralkyl steht zweckmässigerweise für Aryl(C_{1-4})alkyl. Alkenyl bedeutet vorzugsweise Allyl oder Methallyl.

- 6 -

5 Aryl steht vorzugsweise für unsubstituiertes Phenyl oder ein Phenyl, das mono- oder poly-substituiert ist durch (C_{1-4})Alkyl, beispielsweise Methyl, Halogen, beispielsweise Fluor, Hydroxy oder (C_{1-4})Alkoxy, beispielsweise Methoxy. Vorzugsweise ist jede substituierte Arylgruppe mono-substituiert. Aralkyl steht vorzugsweise für Benzyl. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

10 A steht zweckmässigerweise für eine Verbindung der Formel II. In der Gruppe der Formel II kann die Carbonylseitenkette an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 gebunden sein, bevorzugt steht sie jedoch in den Stellungen 4 oder 5, insbesondere ist die Carbonylgruppe an den Ring, der x enthält, in Stellung 3 gebunden. A steht bevorzugt für Indol.

15 20 R_1 ist an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 4, 5, 6 oder 7 gebunden, vorzugsweise jedoch in Stellung 5, und R_2 ist an das Ringkohlenstoffatom in den Stellungen 2 oder 3 gebunden. Tautomere werden ebenfalls durch die Formel I umfasst, beispielsweise worin R_2 für Hydroxy oder Mercapto in Stellung 2 stehen. R_3 ist zweckmässigerweise Wasserstoff oder Alkyl, n ist zweckmässigerweise 3 oder 4, insbesondere 3.

In einer Gruppe der Formel III stehen zweckmässigerweise

25 R_4 für Halogen, (C_{1-4})Alkylamino oder (C_{1-4})Alkoxy,
 R_5 für Wasserstoff oder Halogen,
 R_6 für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C_{1-4})Alkylamino, Di(C_{1-4})alkylamino, Halogen oder 1-Pyrrolyl,
 R_7 für Wasserstoff oder Halogen,

wobei R_6 zweckmässigerweise eine andere Bedeutung als Wasserstoff, Halogen oder Pyrrolyl besitzt.



- 7 -

In der Gruppe der Formel III steht R_7 vorzugsweise für Halogen und ist vorzugsweise Chlor oder Jod, insbesondere Chlor.

Andere Beispiele der Gruppe der Formel III sind 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethylphenyl und insbesondere 3,5-Dichlorphenyl.

5 Andererseits kann die Gruppe der Formel III ein 3-Chlor-, 3-Methyl- oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl sein.

Die Gruppe der Formel IV kann in verschiedenen Konfigurationen auftreten. Beispielsweise kann der Piperidyl-Ring, an den der Substituent B gebunden ist, in Sessel- oder Wannenform oder 10 einer dazwischen liegenden Form auftreten.

Der Substituent B kann in zwei verschiedenen Konfigurationen auftreten. Dieses kann mittels einer Equatorialebene veranschaulicht werden, die durch die Kohlenstoffatome des Piperidyl-Ringes gelegt wird, wobei sich das Stickstoffatom oberhalb 15 und die Alkylenbrücke unterhalb der Ebene befinden. Der Substituent B besitzt die α -Konfiguration, falls er sich unter der Ebene auf der gleichen Seite wie die Alkylenbrücke befindet. Dies entspricht der endo-Konfiguration und der Konfiguration des Tropins usw. Der Substituent B besitzt die β -Konfiguration, falls er sich oberhalb der Ebene auf der gleichen Seite wie 20 das Stickstoffatom befindet. Dieses entspricht der exo-Konfiguration und auch der Konfiguration des Pseudotropins usw. Diese endo/exo-Nomenklatur wird nachfolgend benutzt. Die endo-Isomeren werden erfindungsgemäss bevorzugt.

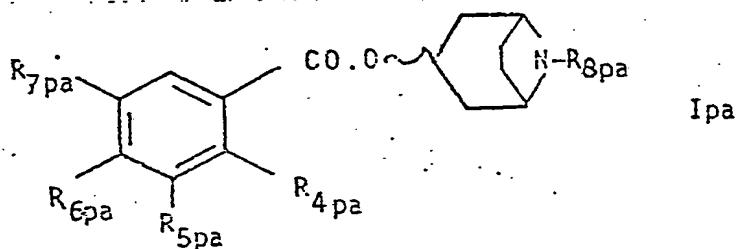
25 In der Gruppe der Formel IV ist R_8 vorzugsweise Alkyl, insbesondere Methyl.



- 8 -

Die Gruppe der Formel V ist ebenfalls als Quinuclidinylgruppe bekannt. Ueblicherweise handelt es sich hierbei um ein 3- oder 4-Quinuclidinyl und insbesondere um ein 3-Quinuclidinyl.

5 Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Ipa,



worin

10 R_4pa für Halogen, $(C_{1-4})Alkylamino$ oder $(C_{1-4})Alkoxy$,

R_5pa für Wasserstoff ,

R_6pa für Amino, $(C_{1-4})Alkylamino$, $Di(C_{1-4})alkylamino$,

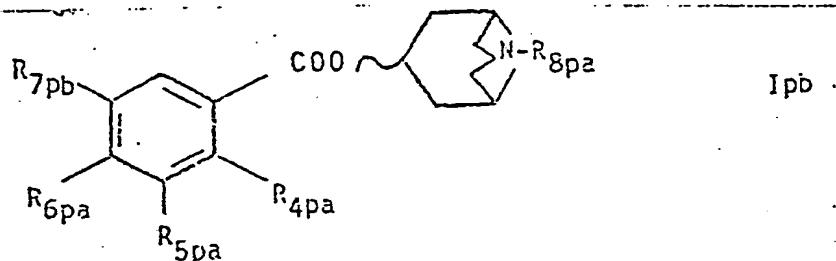
R_7pa für Wasserstoff oder Flour, Chlor oder Brom, und

R_8pa für Wasserstoff, $(C_{1-4})Alkyl$ oder Aralkyl stehen,

als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

- 9 -

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Benzoësäureisopelletierin (Homatropan) Estern, insbesondere Verbindungen der Formel Ipb,

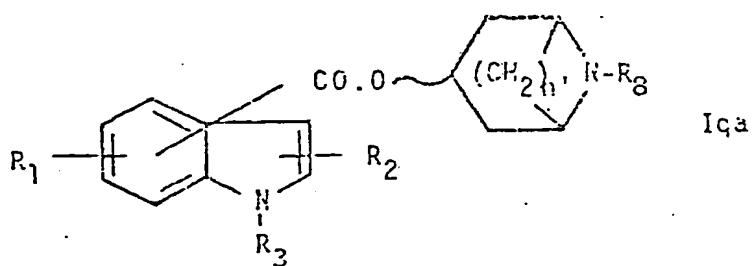


worin

5 R₄pa, R₅pa, R₆pa und R₈pa obige Bedeutung besitzen und
R₇pb für Wasserstoff oder Halogen steht

als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

10 Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Verbindungen der Formel Iqa,



worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden sein kann und

n' für 2 oder 3 steht, und

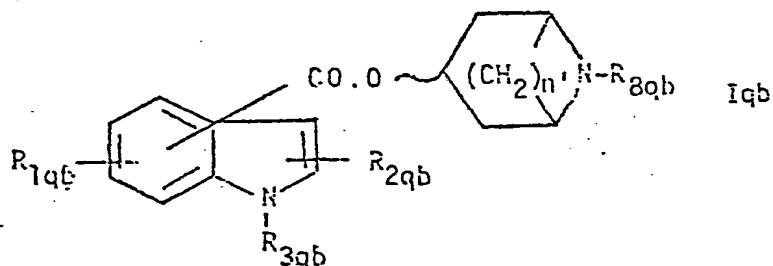
R₁, R₂, R₃ und R₈ obige Bedeutung besitzen,



- 10 -

als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus
5 Indolcarbonsäuretropin und Isopelletierin(homatropan)estern,
insbesondere der Formel Iqb,



worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden
sein kann und

10 R1qb und R2qb unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Halogen oder (C₁₋₄)Alkyl stehen,

R3qb Wasserstoff oder (C₁₋₄)Alkyl bedeutet,

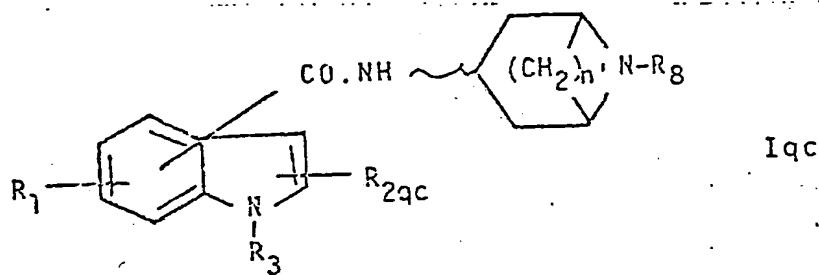
15 R8qb für Wasserstoff oder (C₁₋₇)Alkyl oder Aralkyl
steht, und

n' obige Bedeutung besitzt,

als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammonium-
15 salzen.

- 11 -

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Indolcarbonsäuretropin- und isopelletierin(homatropan)amiden, insbesondere der Formel Iqc,

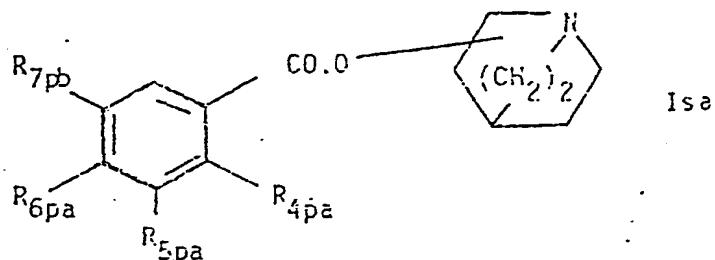


worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden
5 sein kann und

R_2qc die obige Bedeutung von R_2 besitzt, jedoch nicht
für $(C_{1-4})Alkoxy$ oder Hydroxy steht, und
 n' , R_1 , R_3 und R_8 obige Bedeutung besitzen,

10 als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammonium-
salzen.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Benzoesäurequinuclidinylestern; insbesondere Verbindungen der Formel Isa,

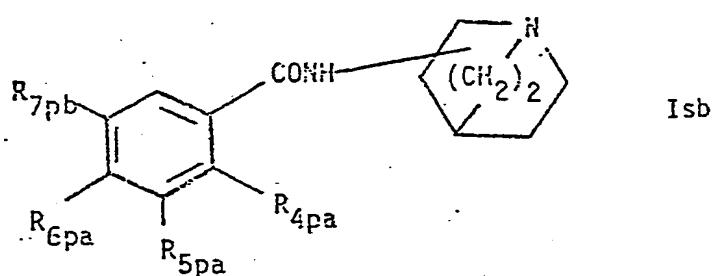


- 12 -

worin R_4pa bis R_6pa und R_7pb obige Bedeutung besitzen,

sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

5 Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus Benzoësäurequinuclidinylamiden, insbesondere der Formel Isb,



worin R_4pa bis R_6pa und R_7pb obige Bedeutung besitzen,

sowie deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss der Erfindung und ist gekennzeichnet durch die Kondensation von entsprechenden di-carbo-cyclischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Benzoësäuren oder deren reaktionsfähigen Säuredérivate oder von Vorläufern der Säuren oder deren Derivaten mit einem geeigneten, einer Alkylenbrücke enthaltenden Piperidylamin oder Piperidinol oder einem Vorläufer hiervon und, falls notwendig, die Ueberführung der erhaltenen Piperidylester oder -amide oder deren Säure-additionssalze oder quaternären Ammoniumsalze in andere Piperidylester oder -amide oder deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze und Gewinnung der erhaltenen Piperidylester oder -amide als solche oder als Säureadditionssalze oder als quaternäre Ammoniumsalze.

- 13 -

Im besonderen betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gemäss den folgenden Stufen:

5 a) Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VI,



worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel VII,



worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers der Verbindung, oder

15 b) Alkylierung einer Verbindung der Formel I, die eine sekundäre Aminogruppe besitzt, wobei Verbindungen der Formel I erhalten werden, die eine tertiäre Aminogruppe besitzen,

c) Abspaltung von Schutzgruppen einer geschützten Form von Verbindungen der Formel I, wobei nicht geschützte Verbindungen der Formel I erhalten werden,

20 d) Halogenierung einer Verbindung der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel II steht und R₂ Wasserstoff bedeutet, wobei entsprechende Verbindungen erhalten werden, worin R₂ für Halogen steht, oder



- 14 -

e) Alkoxylierung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel II bedeutet und R₂ Halogen ist, wobei entsprechende Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ für Alkoxy steht, und

5 Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

10 Die erfindungsgemäße Umsetzung zur Herstellung von Amiden und Estern kann auf eine Weise geschehen, die für die Herstellung derartiger Verbindungen üblich ist.

15 Beispielsweise kann die Carboxylgruppe durch Ueberführung in ein reaktives Säurederivat, insbesondere für die Herstellung von Amiden, aktiviert werden. Geeignete reaktive Säurederivate wie die Carbonsäureimidazolide oder N-Hydroxy-succinimide können durch Umsetzung mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder N-Hydroxy-succinimid erhalten werden. Ferner können ebenfalls Säurechloride verwendet werden, die man beispielsweise durch Umsetzung mit Oxalylchlorid erhält.

20 Zur Herstellung von Estern kann der Alkohol in Form von Alkali-metallsalzen, vorzugsweise von Lithiumsalzen, verwendet werden. Solche Salze können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung von n-Butyllithium mit Alkohol in Tetrahydrofuran. Falls erwünscht, kann eine heterocyclische Base oder ein tert. Amin wie beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, insbesondere bei der Herstellung von Amiden anwesend sein.



- 15 -

Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von ungefähr -10° bis ungefähr $+10^{\circ}$ C. Im Falle von Verbindungen, worin B für NH und D für eine Gruppe der Formel V stehen, kann die Reaktions-temperatur bis zu 100° betragen und die Reaktion in siedendem 5 Methanol oder Aethanol erfolgen.

Andere geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan.

Es ist anzunehmen, dass bei diesen Umsetzungen die endo- oder exo-Konfiguration des Substituenten B erhalten bleibt. Die Verbindung der Formel VII kann, falls erwünscht, als Gemisch der endo- und exo-Isomere verwendet werden und die reinen endo- und exo-isomeren Reaktionsprodukte können auf an sich bekannte Weise mit Hilfe der Chromatographie oder durch Kristallisation 10 isoliert werden.

15 Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in andere Verbindungen gemäss der Erfindung, beispielsweise auf an sich bekannte Weise umgewandelt werden. Einige Umwandlungen werden in den Verfahren b), c), d) und e) beschrieben.

20 Die Alkylierungsreaktion des Verfahrens b) kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Jede freie Aminogruppe kann alkyliert werden, insbesondere Verbindungen der Formel II, worin X für NH steht. Geeignete Alkylierungsbedingungen umfassen eine Reaktion mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart von Natrium-alkoholat. Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von -50° 25 bis ungefähr -30° C.



- 16 -

Durch Abspaltung der Schutzgruppe gemäss Verfahren c) kann man zu Verbindungen der Formel I mit sekundären Aminogruppen, beispielsweise worin $R_8 = H$ in der Gruppe der Formel IV, oder mit primären Aminogruppen, beispielsweise worin $R_6 = NH_2$, gelangen.

5 Beispielsweise können Verbindungen der Formel I in geschützter Form hergestellt werden, wobei beispielsweise R_8 ersetzt wird durch eine Schutzgruppe einer sekundären Aminogruppe, beispielsweise Benzyl.

10 Die Benzylgruppe kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Hydrierung, abgespalten werden, wobei die entsprechende Verbindung der Formel I erhalten wird, worin R_8 für Wasserstoff steht.

15 Zweckmässigerweise wird die Hydrierung in Anwesenheit eines Palladium-Aktivkohlekatalysators bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Essigsäure, Aethylacetat oder Aethanol.

20 Eine primäre Aminogruppe von R_6 kann beispielsweise durch eine N -Benzylloxycarbonylgruppe geschützt werden. Diese Gruppe kann durch Hydrierung analog dem oben beschriebenen Verfahren abgespalten werden. In Gegenwart einer Benzylgruppe wird die N -Benzoyloxycarbonylgruppe im allgemeinen zuerst abgespalten, so dass diese Abspaltung selektiv erfolgen kann.



- 17 -

5 Insofern die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht spezifisch beschrieben ist, sind diese bekannt oder können analog bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise analog den Beispielen oder unter Verwendung bekannter Verfahren zur Herstellung analoger Verbindungen.

10 Verbindungen der Formel VII, worin B für -NH- steht und D eine Gruppe der Formel IV bedeutet, worin n für 4 steht, sind neu und bilden einen Teil der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen wurden bisher nicht spezifisch nahegelegt, obzwar sie von verschiedenen allgemeinen Offenbarungen umfasst werden.

15 Die Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen beispielsweise für die Herstellung der hier beschriebenen Amide, die über ein interessantes pharmakologisches Profil verfügen und die beispielsweise bisher niemals als Serotonin-M-Antagonisten offenbart wurden und die auch andere Wirkungen besitzen wie nachfolgend beschrieben.

20 Die Verbindungen der Formel VII können beispielsweise hergestellt werden durch Reduktion der entsprechenden Oxime, wie die anderen Verbindungen der Formel VII, worin B für -NH- steht. Verbindungen der Formel VII, worin B für -O- steht, können auf an sich bekannte Weise durch Reduktion der entsprechenden Ketone hergestellt werden.

25 Alle oben erwähnten Reduktionen können beispielsweise mittels katalytischer Hydrierung, beispielsweise in Gegenwart von Platin (wobei angenommen wird, dass hierbei insbesondere endo-Isomere erhalten werden), mittels der Bouveault-Blanc-Reaktion, d.i. in Gegenwart von Natrium/Amylalkohol oder Butanol (wobei angenommen wird, dass hierbei insbesondere exo-Isomere erhalten werden) oder mittels Behandlung mit Aluminiumhydrid bzw. Natriumborhydrid (wobei angenommen wird, dass ein Gemisch von endo- und exo-Formen entsteht) durchgeführt werden.



- 18 -

Die Aminogruppe kann sich in Form einer Nitrogruppe befinden, die dann selektiv in an sich bekannter Weise, beispielsweise mittels Eisen und Chlorwasserstoffsäure reduziert wird.

5 Die Halogenierung gemäss Verfahren d) kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Beispielsweise verwendet man als Chlorierungsmittel N-Chlorosuccinimid. Diese Reaktion kann in einer Chloroformsuspension erfolgen. Bei Verwendung von N-Jodosuccinimid gelangt man zu den entsprechenden Jodderivaten.

10 Der Ersatz von reaktiven Halogengruppen gemäss Verfahren e) kann auf an sich bekannte Weise erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung mit einem geeigneten Alkohol bei beispielsweise Raumtemperatur während mindestens 10 bis 20 Stunden.

15 Ein Vorläufer der Ausgangsverbindung kann, falls erwünscht, ebenfalls verwendet werden. Solcher Vorläufer muss geeignet sein, auf an sich bekannte Weise in das Ausgangsmaterial umgewandelt zu werden. Die Umsetzung kann ebenfalls unter Verwendung der Vorläufer und anderer Ausgangsverbindungen oder deren Vorläufern erfolgen. Die dabei erhaltenen Verbindungen werden in die Verbindungen der Erfindung auf an sich bekannte Weise umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung derselben Reaktionsbedingungen, unter denen die Vorläufer in die Ausgangsverbindungen umgewandelt werden können. Typische Vorläufer sind geschützte Formen von Ausgangsverbindungen, beispielsweise worin die Aminogruppe zeitweilig geschützt ist.

20 25 Die Verbindungen gemäss der Erfindung können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.



- 19 -

Die erhaltenen Gemische von exo- und endo-Formen können mit Hilfe der Chromatographie aufgetrennt werden.

Die freien Basen der Verbindungen der Erfindung können in ihre Salze übergeführt werden. Beispielsweise können Säureadditions-
5 salze auf an sich bekannte Weise hergestellt werden durch Um-
setzung mit einer geeigneten Säure und umgekehrt. Für die
Salzbildung geeignete Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure,
Malonsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Apfelsäure,
Fumarsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure und Weinsäure.
10 Quaternäre Ammoniumsalze der Verbindungen gemäss der Erfindung
können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, bei-
spielsweise durch Umsetzung mit Methyljodid.

15 In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Grad
Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Alle N.M.R-Spektren
sind in ppm angegeben (Tetramethylsilan = Oppm).

Nomenklatur

Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl = Tropyl oder α -Tropyl

Exo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl = Pseudo oder β -Tropyl

20 Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl = Isopelletierinyl
oder α -Homo-tropanyl

Exo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl = β -Isopelletierinyl
oder β -Homo-tropanyl oder Pseudopelletierinyl

1-Aza-bicyclo[2,2,2]octyl = Quinuclidinyl



- 20 -

Die Konfigurationen der Titelverbindungen der Beispiele A-2, A-3 und B-6 wurden durch Röntgenanalyse bestätigt. Es wird angenommen, dass die Konfiguration der übrigen Verbindungen derjenigen der Ausgangsverbindungen der Formel VII entspricht, die 5 in reinem Zustand verwendet werden, sofern nichts anderes angegeben ist.

In den Tabellen geben die Kolonnen, die mit Konfiguration bezeichnet werden, die Konfiguration der Gruppe B-D, das ist endo oder exo an. Die Kolonne, die mit Herstellung bezeichnet 10 ist, gibt die Nos der Beispiele in der A Serie an, die das Herstellungsverfahren beschreiben.

Verwendete Abkürzungen:

III-I = 5-Chloro-2-methoxy-4-methylaminophenyl
III-II = 2-Methoxy-4-dimethylaminophenyl
15 III-III = 4-Amino-5-chloro-2-methoxyphenyl
III-IV = 4-Amino-2-methoxyphenyl
III-V = 3-Iodo-2-methoxy-4-methylaminophenyl
III-VI = 5-Chloro-2-methoxy-4-dimethylaminophenyl
III-VII = 2-Chloro-4-aminophenyl
20 III-VIII = 3-Iodo-4-amino-2-methoxyphenyl
III-IX = 2-Methoxy-4-methylamino-phenyl
III-X = 2-Chloro-4-nitrophenyl



- 21 -

III-XI = 4-Brom-2-methoxyphenyl
III-XII = 3,5-Dichlorphenyl
III-XIII = 5-Chlor-2-methoxy-4-(1-pyrrolyl)phenyl
III-XIV = 2-Methoxy-4-(1-pyrrolyl)phenyl

5 Nachfolgend sind die Bedeutungen der in den Tabellen enthaltenen Indices aufgeführt.

Index 1) Hydrogenmaleat
Index 2) Hydrogenmalonat
Index 3) Zersetzung
10 Index 4) Bis [Base]fumarat
Index 5) Erhalten durch Reduktion der entsprechenden 4-Nitro-Verbindung
Index 6) Hydrobromid
Index 7) Via Imidazolyl Zwischenverbindung
15 Index 8) Exo-Form besitzt C-3 H breites Multiplet bei 5,15 ppm in H¹N.M.R
Endo-Form besitzt ein C-3 H doppeltes Triplet bei 5,1 ppm. Exo-Alkohol wird vor dem Endo-Isomer auf Silicagel eluiert - Eluierungsmittel CH₂Cl₂/5% CH₃OH/5% NH₄OH
20 Index 9) Hydrogenoxalat
Index 10) In Gegenwart von Triäthylamin anstelle von Pyridin



- 22 -

Beispiel A-1:

N-(Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl)-indol-3-yl
carbonsäureamid ebenfalls genannt N-(3 α -Homatropanyl)-
indol-3-yl-carbonsäureamid (Verfahren a)

5 (Verbindung der Formel I, worin A = II in 3-Stellung; R₁ = R₂ = H; X = NH; B = NH; D = IV- α Konfiguration; n = 3; R₈ = CH₃)

a) Indol-3-yl-carbonsäurechlorid

32,2 g (0,2 M) trockener Indol-3-yl-carbonsäure werden
in 150 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert. Danach werden
10 26 ml (0,3 M) Oxalylchlorid dem gerührten Gemisch bei 20° C
während 30 Minuten zugefügt. Hierbei entsteht Gasentwicklung.
Das Gemisch wird noch während 3 1/2 Stunden bei 20° gerührt,
danach mit 150 ml Hexan versetzt und das Gemisch noch während
20 Minuten weiter gerührt. Die hierbei gebildete Titelverbindung
15 wird abfiltriert, mit Methylenchlorid/Hexan 1:1 gewaschen, bei
20° im Vakuum getrocknet, wobei beige Kristalle vom Schmelzpunkt
135-136° (Zersetzung) erhalten werden. Die Verbindung wird ohne
weitere Reinigung zur nächsten Umsetzung verwendet.

b) 9-Methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]nonan-3-on- δ xim
20 (ebenfalls genannt 3-Homotropanonoxim)

176 g (2,15 M) Natriumacetat und 150 g (2,15 M) Hydroxylamin-
hydrochlorid werden in einem Mörser zu einer dicken Paste ver-
mahlen, diese nachher mit 1 Liter Methanol extahiert, das ge-
bildete Salz abfiltriert und das Filtrat mit 99,5 g (0,65 M)
25 Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]nonan-3-on (3-Homotropan)



- 23 -

versetzt. Das Oxim beginnt nach 10 Minuten auszukristallisieren und das Gemisch wird noch während 4 Stunden bei 20° gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit einer wässrigen Kaliumbicarbonatlösung behandelt und 5 mit Chloroform, das etwas Isopropanol enthält, extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 126-127° (nach Umkristallisation aus Toluol/Hexan) erhalten wird.

10 c) Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl-amin
(ebenfalls genannt 3α-Amino-homotropan)

Eine Lösung von 50,5 ml (0,95 M) konzentrierter Schwefelsäure in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird zu einem gekühlten und gerührten Gemisch von 73 g (1,9 M) Lithiumaluminiumhydrid in 15 900 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -10° C während 2 Stunden zugesetzt. Das Gemisch wird danach über Nacht stehen gelassen. Anschliessend wird eine Lösung von 80 g (0,475 M) Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]nonan-3-on-oxim in 1,4 Liter absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise während 30 Minuten zu dem gerührten Gemisch bei 30° C zugefügt und danach noch während 3 Std. bei 20 40° reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird dieses auf 10° C abgekühlt und ein Gemisch von 150 ml Wasser und 150 ml Tetrahydrofuran wird sorgfältig zugefügt. Das erhaltenen Gemisch wird während 1 Stunde bei 30° C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, der Filterrückstand mit 25 Methylenechlorid und Aether gewaschen, die organischen Phasen werden anschliessend vereinigt und destilliert, wobei die Titelverbindung vom Siedepunkt 115-119° C (17-18 Torr) - $n_D^{20} = 1.5066$ erhalten wird.



- 24 -

(Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Reduktion hauptsächlich die endo-Verbindung erhalten wird. Eine analoge Reduktion von 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-on-oxim ergibt die exo-Verbindung.)

5 d) N-(Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl)-indol-3-yl-carbonsäureamid

Eine Lösung von 15,4 g (0,1 M) Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl-amin in 50 ml absolutem Pyridin wird tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 14,5 g (0,08 M) Indol-3-yl-carbonsäurechlorid (hergestellt in der Verfahrensstufe a) 10 in 50 ml absolutem Methylenechlorid bei -10° C bis 0° C zugefügt.

Die dabei erhaltene gelbe Suspension wird auf 20° erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird 2N wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugefügt. Das gebildete Gemisch wird mehrere Male mit Methylenechlorid extrahiert und auf an sich bekannte Weise aufgearbeitet. Die im Titel genannte Verbindung wird 15 nach 3-maliger Umkristallisation mit dem Schmelzpunkt 247-249° (Zersetzung) erhalten.



- 25 -

Beispiel A-2:

Indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester (Verfahren a)

5 (Verbindung der Formel I, worin A = II in 3-Stellung; R₁ = R₂ = H; X = NH; B = O; D = IV in α -Konfiguration; n = 2; R₈ = CH₃)

10 6,35 g (45 mM) Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (Tropin) in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0° bis 10° C mit 17 ml einer 2 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan behandelt. Das Gemisch wird während 30 Minuten gerührt, danach das Hexan im Vakuum entfernt und durch die entsprechende Menge von Tetrahydrofuran ersetzt, wobei das Lithiumsalz gebildet wird.

15 4,8 g (27 mM) Indol-3-yl-carbonsäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran werden zu dem obigen Gemisch zugefügt und die erhaltene beige Suspension über Nacht bei 20° C gerührt. Das Gemisch wird danach in üblicher Weise durch Verteilung zwischen Methylenchlorid und einer wässrigen Natriumcarbonatlösung aufgearbeitet, wobei die im Titel genannte Verbindung als Rohprodukt erhalten wird. Diese wird an Silicagel (250 g) chromatographiert, wobei als Eluierungsmittel Methylenchlorid enthaltend 10% Methanol und 0,5% Ammoniak verwendet wird. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Verbindung ist 201-202° (Methylenchlorid/Aethylacetat). Das Hydrochlorid schmilzt bei 283-285° (unter Zersetzung), das Methojodid bei 285-287° (unter Zersetzung).

25 In einer anderen Ausführungsform kann das Indol-3-yl-carbonsäurechlorid mit N,N'-Carbonyl-diimidazol umgesetzt werden, wobei das Imidazolid erhalten wird. Dieses wird mit dem obigen Lithiumsalz bei 10-15° in Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht.



- 26 -

Beispiel A-3:

1-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3;3;1]non-3-yl)indol-3-yl-carbonsäureamid ebenfalls genannt 1-Methyl-N-(3 α -homotropanyl)-indol-3-yl-carbonsäureamid

5 (Verfahren b) (Verbindung der Formel I, worin A = II in 3-Stellung; R₁ = R₂ = H; X = NCH₃; B = NH; D = IV in α Konfiguration; n = 3; R₆ = CH₃).

0,46 g (20 mM) Natrium werden in 170 ml trockenem, flüssigem Ammoniak bei -50° gelöst und danach tropfenweise mit 1,3 ml (22,5 mM) absolutem Aethanol, der mit etwas absolutem Aether verdünnt wurde, versetzt. Die erhaltene farblose Suspension von Natriummethanolat wird während 15 Minuten bei -50° gerührt. Anschliessend werden 4,46 g (15 mM) N-(Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3;3;1]non-3-yl)-indol-3-yl-carbonsäureamid zugesetzt, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Danach wird das Gemisch während 10 Minuten bei -50° gerührt und mit 1,25 ml (20 mM) Methyliodid in 4 ml absolutem Aether versetzt.

Das Gemisch wird bei -50° während weiterer 4 1/2 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ammoniak im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Methylenechlorid und Wasser verteilt. Nach Aufarbeitung in üblicher Weise erhält man einen farblosen Schaum, der am 120 g Silicagel unter Verwendung von Methylenechlorid enthaltend 5% Methanol und 3% Ammoniak chromatographiert wird, wobei die im Titel erwähnte Verbindung vom Schmelzpunkt 210-212° (nach Umkristallisation aus Aethylacetat/Methanol), Schmelzpunkt des Hydrochlorids 295-297° (unter Zersetzung) erhalten wird.

Die Verbindung kann ebenfalls analog dem Verfahren des Beispiels 1 hergestellt werden, unter Verwendung von 1-Methyl-indol-3-yl-carbonsäure als Ausgangsverbindung.



- 27 -

Beispiel A-4:

5-Fluor-1-methyl-indol-3-yl-carbonsäure-endo-9-aza-bicyclo
[3,3,1]non-3-yl-ester ebenfalls genannt (N-Desmethyl-3 α -
homotropanyl)-5-fluor-1-methyl-indol-3-yl-carbonsäureester

5 (Verfahren c) (Verbindung der Formel I; A = II in 3-Stellung;
 $R_1 = 5\text{-F}$; $R_2 = \text{H}$; $X = \text{NCH}_3$; B = -O-; D = IV in α Konfiguration;
 $n = 3$; $R_8 = \text{H}$)

4,9 g 5-Fluor-1-methyl-indol-3-yl-carbonsäure-endo-9-benzyli-
 9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl-ester in 200 ml Aethanol werden bei
 10 Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 atm in Gegen-
 wart von 1,5 g (10%) Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach
 45 Minuten und einer Aufnahme von 230 ml Wasserstoff ist die
 Hydrierung beendet und der Katalysator wird abfiltriert. Das
 Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wobei als kristalliner
 15 Rückstand die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130-131° (nach
 Umkristallisation aus Aethanol/wenig Hexan) erhalten wird.

Beispiel A-5:

2-Methoxy-indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo
[3,2,1]oct-3-yl-ester ebenfalls genannt 2-Methoxy-indol-3-yl-
 20 carbonsäuretropylester (Verfahren d und e)

(Verbindung der Formel I; A = II in 3-Stellung; $R_1 = \text{H}$;
 $R_2 = 2\text{-OCH}_3$; $X = \text{NH}$; B = O; D = IV in α -Konfiguration;
 $n = 2$; $R_8 = \text{CH}_3$)



- 28 -

5,68 g (20 mM) Indol-3-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo [3,2,1]oct-3-yl-ester werden zu einer gerührten Suspension von 4 g (30 mM) N-Chlor-succinimid in 80 ml absolutem Chloroform bei 20° zugesetzt. Das Gemisch wird während 3 Stunden bei 20° 5 gerührt, wobei der 2-Chlor-indol-3-yl-carbonsäure-(endo-8-methyl)-8-aza-bicyclo[3,2,1]-oct-3-yl)ester als klare gelbe Lösung erhalten wird.

Die klare gelbe Lösung wird mit 10 ml absolutem Methanol ver- 10 setzt und über Nacht stehengelassen. Nach Üblicher Aufarbeitung durch Verteilung des Gemisches zwischen einer 1N wässrigen Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid wird ein Rohprodukt erhalten, das an Silicagel (30-fache Menge) unter Verwendung von Methylenchlorid enthaltend 10% Methanol und 0,5% Ammoniak 15 chromatographiert wird. Die so erhaltene Titelverbindung besitzt einen Schmelzpunkt von 204-206° (aus Aethanol).



- 29 -

Beispiel A-6:

3-Jod-indol-4-yl-carbonsäure-endo-8-méthyl-8-aza-bicyclo-[3,2,1]oct-3-yl-ester (Verfahren d)

5 (Verbindung der Formel I, worin A = II in 4-Stellung; R₁ = H;
R₂ = 3-I; X = NH; B = -O-; D = IV in α -Konfiguration; n = 2;
R₈ = CH₃)

10 Eine Lösung von 2,84 g (10 mM) Indol-4-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester wird tropfenweise bei 15° zu einer gerührten Suspension von 2,48 g (11 mM) N-Jod-succinimid in 200 ml absolutem Chloroform zugefügt. Das Gemisch wird während 30 Minuten bei 20° gerührt. Danach wird zwischen 1N wässriger Natriumcarbonatlösung und Methylchlorid verteilt und auf an sich bekannte Weise aufgearbeitet. Die hierbei erhaltenen im Titel genannte Verbindung schmilzt bei 163-165° (Zersetzung) nach Umkristallisation aus Aethanol. Die Verbindung kann ebenfalls ausgehend von 3-Jod-indol-4-yl-carbonsäure analog Beispiel 2 hergestellt werden.

Beispiel A-7:

20 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure-1-aza-bicyclo-[2,2,2]oct-3-yl-ester ebenfalls genannt 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure-quinuclidin-3-yl-ester (Verfahren a)

(Verbindung der Formel I, worin A = III; R₄ = OCH₃; R₅ = H;
R₆ = NHCH₃; R₇ = Cl; B = -O-; D = V in 3-Stellung)



- 30 -

a) 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure-imidazolid

12 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden einer gerührten Lösung von 8 g 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 20-25° zugesetzt. Das Gemisch wird 5 unter wasserfreien Bedingungen während 1 Stunde gerührt, danach das Lösungsmittel bei 35-40° entfernt und der Rückstand in Methylenechlorid gelöst.

Das Gemisch wird 2-3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Hierbei kristallisiert die im Titel genannte Verbindung aus, die noch aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert wird. Der Schmelzpunkt der Verbindung beträgt 152-154°.

b) 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure-1-aza-bicyclo-[2,2,2]oct-3-yl-ester

15 27 ml n-Bütyllithium (1,6 Molar) in Hexan werden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 5,56 g 1-Aza-bicyclo[2,2,2]octan-3-ol (Quinuclidin-3-ol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 0 bis 5° unter trockenem Stickstoff zugesetzt. Das Gemisch wird während weiterer 10 bis 15 Minuten bei 0-5° gerührt und danach eine Lösung des oben erhaltenen 5-Chlor-4-methylamino-2-methoxy-benzoësäure-imidazolid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach einstündigem Rühren werden 5 ml einer wässrigen gesättigten Kaliumbicarbonatlösung zugesetzt und die Lösung abdecantiert. Der Rückstand wird 2 mal mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die ver einigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit einer äquivalenten Menge Malonsäure behandelt, wobei die im Titel genannte Verbindung als Hydrogenmalonat vom Schmelzpunkt 170-172° (aus Aceton) erhalten wird.



- 31 -

Beispiel A-8:

4-Amino-5-chlor-2-methoxy-benzosäure-exo-8-benzyl-8-aza-bicyclo
[3,2,1]oct-3-yl-ester ebenfalls genannt 4-Amino-5-chlor-2-methoxy-
benzoësäure-8-benzyl-pseudo-nor-tropyl-ester (Verfahren c)

5 Verbindung der Formel I, worin A = III; R₄ = OCH₃; R₅ = H;
R₆ = NH₂; R₇ = Cl; B = O; D = IV in β Konfiguration; n = 2;
R₈ = Benzyl)

a) 4-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-2-methoxy-benzoësäuremethylester

10 Eine Lösung von 42,1 g 4-Amino-2-methoxy-benzoësäuremethylester
in 600 ml Toluol wird am Rückflusskühler während 2 1/2 Stunden
zusammen mit 60 ml Chloroformylphenylester zum Sieden erhitzt.
Die Lösung wird danach abgekühlt und die gebildeten Kristalle
der im Titel genannten Verbindung abfiltriert. Schmelzpunkt
137-138°.

15 b) 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoësäure-
methylester

18 g Chlorgas (getrocknet über Schwefelsäure) wird durch eine ge-
ührte Lösung von 61,4 g 4-(N-Benzylloxycarbonyl)amino-2-methoxy-
benzoësäuremethylester in 1 Liter Chloroform bei 20° während
20 bis 25 Minuten geleitet. Das Reaktionsgemisch wird nachher
im Vakuum eingedampft, wobei Kristalle der im Titel genannten
Verbindungen erhalten werden, die anschliessend zur weiteren
Umsetzung verwendet werden.



- 32 -

c) 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoic acid

200 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxydlösung werden tropfenweise einer gerührten Lösung von 72,1 g des gemäss Verfahrensstufe b erhaltenen Benzoic acid-methylesters in 800 ml Dioxan zugesetzt. Das Gemisch wird während 20 Stunden gerührt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Hilfe einer 3N Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 5-6 eingestellt. Die dabei ausgefallene im Titel genannte Verbindung wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 182-183°.

d) 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoic acid-imidazolid

Die Verbindung wird analog dem Verfahren des Beispiels A-7a hergestellt.

e) 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoic acid-exo-8-benzyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester

Die Verbindung wird analog dem Beispiel A-7b hergestellt.



- 33 -

f) 4-Amino-5-chlor-2-methoxy-benzoësäure-exo-8-benzyl-8-aza-
bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester

5,4 g 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoësäure-
exo-8-benzyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester in 100 ml Aethanol
5 werden in Gegenwart von 0,7 g Palladium (10%) auf Aktivkohle während
50 Minuten bei einem Wasserstoffdruck von 1 atm solange hydriert,
bis ein Äquivalent Wasserstoff aufgenommen wurde. Danach wird das
Gemisch durch ein Filterhilfsmittel (Hyflo Supercell) filtriert
und das Filtrat eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an
10 Silicagel unter Verwendung von Methylenechlorid, das 5% Methanol
enthält, chromatographiert und die im Titel genannte Verbindung
wird hierbei in Form der freien Base erhalten. Das Hydrobromid
wird durch Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure in Aethanol herge-
stellt und schmilzt bei 241-242°.

15 Beispiel A-9:

4-Amino-5-chlor-2-methoxy-benzoësäure-exo-8-aza-bicyclo[3,2,1]
oct-3-yl-ester ebenfalls genannt 4-Amino-5-chlor-2-methoxy-
benzoësäure-pseudo-nor-tropylester (Verfahren c)

20 (Verbindung der Formel I, worin A = III; R₄ = OCH₃; R₅ = H;
R₆ = NH₂; R₇ = Cl; B = O; D = IV in β Konfiguration; n = 2; R₈ = H)

8,4 g 4-(N-Benzylloxycarbonylamino)-5-chlor-2-methoxy-benzoësäure-
exo-8-benzyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester werden in 250 ml
Aethylacetat oder Eisessig unter Zugabe von 1,2 g Palladiumkohle
10% während 2 Stunden bei einem Wasserstoffdruck von 1 atm bei
25 20-25° C hydriert. Das Gemisch wird anschliessend über Hyflo
abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in
Methylenechlorid gelöst. Die organische Phase wird einmal mit
1N wässriger Natriumhydroxydlösung und einmal mit Wasser gewaschen,



über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Hilfe von Methylenchlorid plus 5% Methanol und Methylenchlorid plus 20% Methanol chromatographiert und aus Aethanol als Hydrochlorid 5 kristallisiert. Das Hydrochlorid der Titelverbindung weist einen Schmelzpunkt von 258-259° auf.

Beispiel A-10:

Indol-4-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester ebenfalls genannt Indol-4-yl-carbonsäuretropylester

10 (Verbindung der Formel I, worin A = II in 4-Stellung; R₁ = R₂ = H; X = NH; B = O; D = IV in α -Konfiguration; n = 2; R₈ = CH₃)

15 7 g (50 mM) Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]octan-3-ol (Tropin) werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung bei 10 bis 15° tropfenweise mit 20 ml (40 mM) einer 2 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Das erhaltene Gemisch wird noch während 30 Minuten bei 20° C weitergeführt. Danach wird im Vakuum, um das Hexan zu entfernen, auf ein Volumen von ca. 10 ml eingeengt. Die entstandene Lösung des Lithiumenolats wird mit 10 ml absolutem Tetrahydrofuran verdünnt und als solche 20 direkt weiter verwendet.

25 4,8 g (30 mM) trockene Indol-4-yl-carbonsäure werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur portionenweise mit 5,85 g (36 mM) N,N'-Carbonyl-diimidazol versetzt. Das Gemisch wird während 90 Minuten bei 20° C stehengelassen und anschliessend tropfenweise der obigen Lösung des Lithiumenolats zugesetzt. Hierbei entsteht eine gelbe Suspension, die bei 20° C während 15 Stunden gerührt wird. Nach dem üblichen Aufarbeiten zwischen Methylenchlorid/wenig Isopropanol und einer 1N wässriger.



- 35 -

Natriumcarbonatlösung wird mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der anfallende Rückstand aus Aethanol umkristallisiert. Die so erhaltene Titelverbindung schmilzt bei 5 220-222° C (unter Zersetzung).

Beispiel A-11:

Indol-4-yl-carbonsäure-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]non-3-yl-ester ebenfalls genannt 3 α -Homotropanyl-indol-4-yl-carbonsäureester

10 (Verbindung der Formel I, worin A = II in 4-Stellung; X = NH; R₁ = H; R₂ = H; B = O; D = IV in α Konfiguration; n = 3; R₈ = CH₃) (Verfahren a)

15 a) 7,65 g (50 mM) Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3,3,1]nonan-3-ol werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung bei 10-15° tropfenweise mit 20 ml (40 mM) einer 2 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Das erhaltene Gemisch wird noch während 30 Minuten bei 20° weiter gerührt. Danach wird im Vakuum, um das Hexan zu entfernen, auf ein Volumen von 10 ml eingeengt. Die entstandene Lösung des Lithiumsalzes wird mit 20 10 ml absolutem Tetrahydrofuran verdünnt und als solche direkt weiter verwendet.

25 b) 4,8 g (30 mM) trockene Indol-4-carbonsäure werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei Raumtemperatur portionenweise mit 5,85 g (36 mM) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt, wobei starke Kohlendioxydentwicklung einsetzt. Die klare beige Lösung lässt man nach Beendigung der Gasentwicklung 90 Minuten bei 20° C stehen und fügt sie anschliessend tropfenweise bei 10-15° der obigen Lösung des Lithiumsalzes zu. Hierbei entsteht eine gelbe Suspension, die bei 20° C während 15 Stunden gerührt wird. Nach dem üblichen Aufarbeiten zwischen Methylchlorid/ 30



wenig Isopropanol und einer 1N wässrigen Natriumcarbonatlösung wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Aethanol schmilzt die Verbindung bei 189-190°.

5

Beispiele der B Serie:

Es werden folgende Verbindungen der Formel I, worin D eine Verbindung der Formel IV ist, hergestellt.

	Beisp.	A	B	n	R ₈	KOF.	Smp.	Herst.
10	B-1	5-Chlor-indol-3-yl	0	2	CH ₃	endo	235-237° ³⁾	2
	B-2	4-Methoxy-indol-3-yl	0	2	CH ₃	endo	193-194°	2
	B-3	5-Methoxy-indol-3-yl	0	2	CH ₃	endo	214-216°	2
	B-4	1-Methyl-indol-3-yl	0	2	CH ₃	endo	143-144°	3
	B-5	Indol-3-yl	0	2	CH ₃	exo	239-240° ³⁾	2
	B-6	Indol-3-yl	0	3	CH ₃	endo	208-209° ³⁾	2
	B-7	Indol-3-yl	0	2	n-C ₃ H ₇	endo	158-159°	2
	B-8	Indol-3-yl	0	2	benzyl	exo	164-165° ⁸⁾	2
	B-9	Indol-3-yl	0	2	benzyl	endo	162-163° ⁸⁾	2
	B-10	Indol-3-yl	0	2	H	endo	261-263° ³⁾	8f
	B-11	5-Fluor-indol-3-yl	0	3	H	endo	247-248° ³⁾	4
	B-12	1-Methyl-indol-3-yl	0	3	H	endo	147-148°	4
	B-13	Indol-3-yl	0	3	H	endo	234-235° ³⁾	4

- 37 -

	Beisp.	A	B	n	R ₈	Konf.	Smp.	Herst.
	B-14	5-Methyl- indol-3-yl	0	3	CH ₃	endo	228-230°	2
5	B-15	2-Methyl- indol-3-yl	0	3	CH ₃	endo	204-205°	2
	B-16	5-Fluor-1- methylindol- 3-yl	0	3	CH ₃	endo	107-108°	3 oder 2
10	B-17	5-Fluor- indol-3-yl	0	3	CH ₃	endo	244-245° ³⁾	2
	B-18	5-Fluor-1- methylindol- 3-yl	0	3	benzyl	endo	127-128°	3
15	B-19	1-Methyl- indol-3-yl	0	3	CH ₃	endo	103-104°	3



- 38 -

	Beisp.	A	B	n	R ₈	Konf.	Smp.	Herst.
	B-20	5-Methyl-indol-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	265-267° ³⁾	1
5	B-21	5-Fluor-indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	220-222°	1
	B-22	1-Methyl-indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	169-170°	3 oder 1
10	B-23	2-Methyl-indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	196-197° ³⁾	1
	B-24	Indol-3-yl	NH	2	CH ₃	exo	261-262° ³⁾	1
	B-25	Indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	205-205°	1
	B-26	5-Chlor-indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	210-212°	1
	B-27	Indol-3-yl	O	3	Benzyl	endo	234-235°	1
15	B-28	1-Methyl-indol-3-yl	O	3	Benzyl	endo	147-148°	2
	B-29	5-Fluor-indol-3-yl	O	3	Benzyl	endo	193-194°	2
20	B-30	Benzo-thien-3-yl	O	3	CH ₃	endo	129-130°	2
	B-31	Benzo-thien-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	225-226°	1 ⁷⁾
	B-32	Benzo-furan-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	199-201°	1
25	B-33	Benzo-furan-3-yl	O	3	CH ₃	endo	77-78°	2
	B-34	1(H)Inden-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	181-183°	1
	B-35	Indol-3-yl	NH	4	CH ₃	exo	264-266° ³⁾	1 ¹⁰⁾
30	B-36	Indol-3-yl	O	4	CH ₃	exo	264-267° ³⁾	2



- 39 -

Beispiele der C Serie:

Es werden die nachfolgenden Verbindungen der Formel I, worin D eine Gruppe der Formel IV ist, hergestellt:

	Beisp.	A	B	n	R ₇	Konf.	Smp.	Herst.
5	C-1	Indol-5-yl	0	2	CH ₃	endo	191-193°	2
	C-2	Indol-5-yl	0	3	CH ₃	endo	148-149°	10
	C-3	3-Jod-indol-5-yl	0	3	CH ₃	endo	172-174°	6
	C-4	Indol-4-yl	NH	2	CH ₃	exo	267-269° ³⁾	1
10	C-5	Indol-4-yl	NH	2	CH ₃	endo	221-223° ³⁾	1
	C-6	Indol-5-yl	NH	2	CH ₃	endo	220-221°	1



- 40 -

Beispiele der D Serie:

Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren werden die Verbindungen der Formel I hergestellt, worin A eine Gruppe der Formel III ist und D eine Gruppe der Formel IV sind:

5	Beisp.	A	B	n	R ₇	KONF.	Smp.	Herst.
	D-1	III-I	0	2	CH ₃	endo	193-195° ¹⁾	7
	D-2	III-II	0	2	Benzyl	exo	112-114° ²⁾	7
	D-3	III-III	0	2	CH ₃	endo	148-151° ²⁾	7
	D-4	III-III	0	2	H	endo	168-169° ²⁾	9
10	D-5	III-IV	0	2	H	endo	184-185° ¹⁾	9
	D-6	III-IV	0	2	H	exo	166-167° ²⁾	9
	D-7	III-IV	0	2	CH ₃	endo	245-246° ⁴⁾	7
	D-8	III-VI	0	2	CH ₃	endo	146-147° ²⁾	7
	D-9	III-VII	0	2	CH ₃	endo	210-211° ⁵⁾	7
15	D-10	III-VIII	0	2	CH ₃	endo	216° ⁶⁾	7
	D-11	III-V	0	3	CH ₃	endo	164-166°	7
	D-12	III-IX	0	3	CH ₃	endo	163-164°	7
	D-13	III-X	0	2	CH ₃	endo	132-133	7
	D-14	III-XI	0	2	CH ₃	endo	91- 92°	7
20	D-15	III-XII	0	3	CH ₃	endo	170-171	7
	D-16	III-XIII	0	2	CH ₃	endo	158-159° ²⁾	7
	D-17	III-XIV	0	2	CH ₃	endo	159-160° ²⁾	7



- 41 -

Beispiele der E Serie:

Es werden folgende Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel II oder III ist und D eine Gruppe der Formel V, hergestellt:

5	Beisp.	A	B	D Substitution	Smp.	Herst.
	E-1	Indol-3-yl	0	3	219-221° ⁴⁾³⁾	7
	E-2	III-I	NH	3	145-147° ²⁾ 154-156° ²⁾	7*
	E-3	III-XII	0	3	159-160	7

* falls erwünscht in siedendem Aethanol



- 42 -

Repräsentative Ausgangsverbindungen der Formel VII

Beisp. n	R ₈	Konf.	B	Charakt.	Trivialbez.
	a) 2 CH ₃	endo	O	Smp. 59-61°	Tropin
	b) 2 CH ₃	exo	O	Smp. 105-107°	Pseudotropin
5	c) 2 CH ₃	endo	NH	Sdpkt. 82/12 mm	Tropinamin
	d) 2 CH ₃	exo	NH	Sdpkt. 75/0,05 mm	Pseudotropin-amin
	e) 3 CH ₃	endo	NH	Sdpkt. 115/17 mm	
	f) 3 CH ₃	endo	OH	amorph +	
10	g) 3 Benzyl	endo	OH	Smp. 69-70° +	
	h) 2 n-C ₃ H ₇	endo	OH	Oel	++

+ Hergestellt durch Reduktion des Ketons mittels NaBH₄ mit Isomerentrennung

15 ++ Hergestellt durch Reduktion des Ketons mittels NaBH₄. Hauptprodukt

- 43 -

i) N-Methyl-10-aza-bicyclo[4,3,1]dec-8-yl-amin
(für Beispiel B-35)

15 g Natrium (in Form von kleinen Stücken) werden mit 9,69 g
10-Methyl-10-aza-bicyclo[4,3,1]decan-8-on-oxim-acetat
5 [Smp. 253-253,5°, hergestellt analog Beispiel A-1b] unter Ver-
wendung des im nachfolgenden Beispiel j) beschriebenen Ver-
fahrens umgesetzt, wobei nach üblicher Aufarbeitung ein Öl
mit einem Siedepunkt von 105°/0,9 mm erhalten wird.

H.N.M.R (200 MHz) 3,27-3,04 (Multiplett, 2H, HC-(1) und H-C(6);
10 2,59 (Singlett, 3H, H-C(11); 2,01-1,49 (Multiplett, 13H 6 x 2H-C
und H-C(8); 1,24 (Singlett, 2H, 2H-N austauschbar mit D₂O);
13C N.M.R. (25,2 MHz) 56,41 (d) (Doublett), 42,85 (Quartett
C-11), 41,44 (Doublett), 37,13 (Triplet, C-7 und C-9), 32,54
(Triplet, C-2 und C-5) und 24,88 (Triplet, C-3 und C-4). Es
15 wird angenommen, dass die Verbindung eine exo-Konfiguration
besitzt.

j) N-Methyl-10-azabicyclo[4,3,1]decan-8-ol
(für Beispiel B-36)

5 g Natrium (in Form von kleinen Stücken) werden zu einer heißen
20 Lösung von 3,5 g 8-Methyl-10-azabicyclo[4,3,1]decan-8-on in
100 ml trockenem n-Butanol zugesetzt. Das Gemisch wird während
1 Stunde am Rückfluss zum Sieden erhitzt, abgekühlt und durch
Zugabe von konz. Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 2
eingestellt. Das Gemisch wird danach zur Trockne eingedampft
25 und der Rückstand in wässriger Natriumhydroxid-Lösung aufge-
nommen. Das Gemisch wird danach mit Chloroform extrahiert, die
Chloroformlösung getrocknet und destilliert. Die Titelverbindung
siedet dabei bei 90-95°/0,025 mm.



- 44 -

H.N.M.R (200 MHz) 4,07-4,23 (Multiplett, H-C-(8) halbe Breite ca. 20 Hz); 3,63-3,69 (Triplet, 0,33 H, $j = 7\text{Hz}$ HO-C-(8) ein Isomer austauschbar mit D_2O); 2,13-1,38 (Multiplett, 12H, $6 \times \text{CH}_2$); $^{13}\text{C.N.M.R}$ (25,2 MHz) 63,10 (Doublett, C-8); 56,8 (Doublett, C-1 und C-6); 43,13 (Quartett, NCH_3), 35,30 (Triplet, C-2 und C-9), 34,80 (Triplet, C-2 und C-5), 25,04 (Triplet, C-3 und C-4). Es wird angenommen, dass die Verbindung eine exo-Konfiguration besitzt.

Die Verbindungen der Erfindung zeigen pharmakologische Wirkung und sind deshalb als Pharmazeutika beispielsweise für die Therapie verwendbar.

Insbesondere zeigen die Verbindungen der Erfindung eine antagonistische Wirkung am Serotonin M Rezeptor, die mit Hilfe von Standardtests festgestellt werden kann. Beispielsweise wird in einem Test, der von Riccioppo Neto im European Journal of Pharmacology (1978) 49, 351-356, beschrieben wurde, beobachtet, dass die Verbindungen der Erfindung den Einfluss von Serotonin auf die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern am isolierten Vagusnerv des Kaninchens hemmen und zwar unter Bedingungen, die es gestatten, zwischen den Aktionspotentialen, die in den myelinhaltigen Nervenfasern (A-Fasern) und in den kleinen nicht-myelinhaltigen Fasern (C-Fasern) entstehen, wie von B. Oakley und R. Schater in Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, Seite 85 bis 95, beschrieben wird, zu unterscheiden. Serotonin selber wirkt selektiv auf die C-Fasern und reduziert die Amplitude des Aktionspotentials in diesen Fasern dosisabhängig. Die Wirkung von Serotonin wird durch bekannte Serotonin-Antagonisten, wie Metitepin, Methysergid, BOL-148, usw., von denen angenommen wird, dass sie D-Rezeptoren für Serotonin, jedoch nicht M-Rezeptoren, blockieren, nicht gehemmt (siehe Gaddam und Picarelli,



Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, 323-328). Es erscheint daher, dass Serotonin die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern unter dem Einfluss von M-Rezeptoren - die auf diesen Fasern anwesend sind - reduziert.

5 Diese Wirkung kann durch Erstellen einer Dosis/Wirkungskurve für Serotonin (10^{-7} - 5×10^{-6} M) festgestellt werden. Nachdem sich das Aktionspotential des Nervs stabilisiert hat, wird das Serotonin ausgewaschen und sobald das C-Faser Aktionspotential die ursprüngliche Amplitude erreicht hat, wird die zu untersuchende Verbindung in einer Konzentration von ca. 10^{-16} M bis ca. 10^{-6} M mit dem Nerv während 30-60 Minuten inkubiert. Verschiedene Konzentrationen von Serotonin (üblicherweise 10^{-7} Mol bis ungefähr 10^{-4} Mol) werden danach zusammen mit der zu untersuchenden Verbindung gemäss der Erfindung, die sich in Konzentrationen befindet, die während der Präinkubationsperiode anwesend waren, angewendet.

20 Die M-Receptor Antagonisten gemäss der Erfindung blockieren entweder vollständig die Wirkung von Serotonin (nicht kompetitiver Antagonist) oder sie verursachen eine Parallelverschiebung der Serotonin-Wirkungskurve nach rechts (d.h. es werden höhere Konzentrationen von Serotonin benötigt) (kompetitiver Antagonist). Der pD'_{2-} - oder pA_2 -Wert kann auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

25 Eine weitere Möglichkeit zur Feststellung des Serotonin-M-Receptor Antagonismus ist ein Test, worin die Hemmung der Wirkung von Serotonin auf das isolierte Kaninchenherz gemäss der Methode von J.R. Fozard und A.T. Moborak Ali, European Journal of Pharmacology (1978), 49, 109-112, in Konzentrationen von 10^{-11} bis 10^{-5} M gemessen wird. Die pD'_{2-} - und pA_2 -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise berechnet werden.



Die Wirkung der Verbindungen gemäss der Erfindung als Serotonin M Receptor-Antagonisten bei der Behandlung des Schmerzes wird bestätigt im sog. "hot plate test" in Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg s.c. oder p.o.

5 Eine weitere Untersuchung zur Feststellung des Serotonin M Receptor Antagonismus der Verbindungen ist beim Menschen in Konzentrationen von 10^{-8} M durchführbar. Hierbei wird am Unterarm von Versuchspersonen durch Auftragen von Cantharidin eine Blase erzeugt. Sobald Serotonin mit der Unterhaut der Blase in Be-
10 rührung kommt, wird ein Schmerz erzeugt, der abgeschätzt werden kann. Die Intensität des Schmerzes ist proportional zur verabreichten Serotoninmenge. Diese Methode wird in allen Einzelheiten von C.A. Keele und D. Armstrong in "Substances producing Pain and Itch", Edward Arnold, London, 1964, Seiten 30-57 beschrieben. Diese schmerzerzeugende Wirkung von Serotonin kann durch Serotonin D-Receptor Antagonisten wie Lysergsäurediaethyl-
15 amid oder dessen Bromderivate nicht gehemmt werden und es wird deshalb angenommen, dass diese durch M-Rezeptoren ausgelöst wird.
20 Gemäss dem beschriebenen Test wird hierbei die Fläche unter der Kurve und nicht die Peakamplitude der Wirkungen gemessen. Die Fläche unter der Kurve wird mittels eines linearen Integrators aufgezeichnet, der mit einem Schmerzindikator gekoppelt ist und von der Versuchsperson bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von Serotonin erhält man eine kumulative Dosis/Wirkungskurve für Serotonin. Sobald nach weiterer Zuführung von Serotonin keine Wirkung mehr auftritt, wird das Serotonin ausgewaschen und die Blase mit physiologischer Pufferlösung während mindestens 40 Minuten vor Verabreichung der Verbindungen gemäss
25 der Erfindung, beispielsweise der bevorzugten Verbindungen der Beispiele A-2 oder A-3 inkubiert. Die Testverbindung wird mit
30



- 47 -

der Blasenunterhaut während 30 Minuten bei Konzentrationen von 10^{-8} M vorinkubiert, bevor unterschiedliche Konzentrationen von Serotonin verabreicht werden. Die pH_A_2 -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

5 Die Verbindungen gemäss der Erfindung können zur Verwendung als Serotonin-Receptor-Antagonisten, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Cluster headache, einer trigeminalen Neuralgie sowie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, beispielsweise zur Vorbeugung eines plötzlichen Todes sowie als Antipsychotika verwendet werden.

10

Zur Erzielung der therapeutischen Wirkung sind tägliche Dosen von 0,5 bis 500 mg der Verbindungen der Erfindung angezeigt, die zweckmässigerweise 2 bis 4 mal täglich in Dosen von 0,2 bis 250 mg oder in Retardform verabreicht werden.

15 Die Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen überdies eine anti-arrhythmische Wirkung, wie dies ihrer Serotonin-M-Receptor-antagonistischen Wirkung in Standardtests entnommen werden kann. Beispielsweise hemmen die Verbindungen eine Arrhythmie, die mit Hilfe von Norepinephrin bei anästhesierten Ratten hervorgerufen wird. In diesem Test werden Norepinephrininfusionen von 3 bis 10 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht gegeben, bis eine arrhythmische Phase mit Hilfe von EKG-Messungen festgestellt wird, die länger als 10 sec. dauert. Nach der Kontrolle von 3 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Norepinephrin wird die Verbindung 20 gemäss der Erfindung verabreicht in Dosen von 10 bis ca. 500 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht gefolgt von weiterer Norepinephrinverabreichung. Hierbei zeigt es sich, dass die arrhythmische Phase abhängig von der Versuchsverbindung reduziert oder unterdrückt wird.

25



Die Verbindungen der Erfindung sind deshalb angezeigt für die Verwendung als Antiarrhythmika. Die täglich zu verabreichende Dosis soll von ungefähr 0,5 bis ca. 500 mg betragen, die zweckmässigerweise unterteilt 2 bis 4 mal täglich oder in Einheitsdosen, enthaltend von 0,2 bis ca. 250 mg oder in Retardform verabreicht werden.

Gemäss der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen hergestellt, die in pharmazeutisch annehmbarer Form, beispielsweise in der Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumverbindungen zur Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere aufgrund ihrer Verwendung als Serotonin M Antagonisten zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, wo die Blockierung von Serotonin-M-Rezeptoren eine günstige Wirkung erwarten lässt, beispielsweise Analgetika, insbesondere antimigränemittel oder Antiarrhythmika.

Die bevorzugte Verwendung liegt auf dem Gebiet der Analgetika. Die bevorzugten Verbindungen sind die im Titel der Beispiele A-2 und A-3 genannten Verbindungen.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen, beispielsweise geeigneten Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumverbindungen verabreicht werden. Solche Salze besitzen größenordnungsmässig die gleiche Wirkung wie die freien Basen.

Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäss der Erfindung, insbesondere eine Verbindung der Formel I, ein Säureadditionssalz hiervon oder ein quaternäres Ammoniumsalz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder

- 49 -

Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können beispielsweise in Form von Lösungen oder Tabletten verabreicht werden.

Eine Gruppe von Verbindungen umfasst Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel II ist, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, $(C_{1-4})Alkyl$, $(C_{1-4})Alkoxy$ stehen, wobei sich R_2 in den Stellungen 4 oder 5 befindet, R_3 Wasserstoff oder $(C_{1-4})Alkyl$ bedeuten und die freie Bindung sich in den Stellungen 3, 4 oder 5 befindet, oder eine Gruppe der Formel III, worin R_4 Wasserstoff, Halogen oder $(C_{1-4})Alkoxy$, R_5 Wasserstoff oder Halogen, R_6 Amino, Nitro, $(C_{1-4})Alkylamino$, $Di(C_{1-4})alkylamino$, Halogen oder 1-Furyl und R_7 Wasserstoff oder Halogen bedeuten und D eine Gruppe der Formel IV ist, worin R_8 für Wasserstoff, $(C_{1-4})Alkyl$ oder Benzyl oder eine Gruppe der Formel V steht, deren freie Bindung sich in 3-Stellung befindet und von der Massgabe in den Bedeutungen der Substituenten der Verbindungen der Formel I abhängt.



Patentansprüche

1) Di-carbocyclische oder heterocyclische Carbonsäureester
5 eines eine Alkylenbrücke enthaltenden Piperidinols oder
entsprechende Amide oder Ester oder Amide einer substi-
tuierten Benzoesäure und eines eine Alkylenbrücke enthaltenden
Piperidinols oder Piperidylamins mit der Massgabe, dass

10 a) jeder Benzoesäureester, der eine Alkylenbrücke zwischen zwei
Kohlenstoffatomen des Piperidyl-Ringes besitzt, im Phenyl-
ring zumindest in einer der ortho- oder meta-Stellungen
substituiert ist

15 b) in jedem Benzoesäureester, der in den beiden ortho-Stellun-
gen des Phenylringes unsubstituiert ist, oder zumindest in
einer der ortho-Stellungen durch Halogen oder Alkyl substi-
tuiert ist und in den meta- und para-Stellungen jeweils nur
Wasserstoff oder Halogen besitzt und die Alkylenbrücke zwi-
schen zwei Ringkohlenstoffatomen des Piperidyl-Ringes be-
sitzt, die Alkylenbrücke zwischen zwei Kohlenstoffatomen des
20 Piperidyl-Ringes mindestens 3 Kohlenstoffatome besitzt.



5 c) in jedem eine Oxy-Gruppe enthaltenden Benzoësäureester, der eine Alkylenbrücke zwischen dem Stickstoffatom des Piperidyl-Ringes und einem Ring-Kohlenstoffatom besitzt, sich zumindest noch ein anderer Substituent als ein Oxy-Substituent befindet oder nur 2 Oxy-Substituenten im Benzoësäurekern anwesend sind.

10 d) in jedem monocyclischen, heterocyclischen Carbonsäureamid oder -ester, worin der Heterocyclus ein 6 gliedriger Ring ist, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, oder in jedem cyclischen heterocyclischen Carbonsäureamid, dessen Heterocyclus zwei Sauerstoffatome enthält, im Piperidyl-Ring eine Alkylenbrücke zwischen dem Piperidyl-Stickstoffatom und einem Piperidyl-Kohlenstoffatom besteht

15 e) in jedem Benzoësäureamid die Alkylenbrücke des Piperidyl-Ringes an ein Ring-Kohlenstoffatom und an das Stickstoffatom gebunden ist, und

20 f) in keinem Benzoësäureamid sich in einer der ortho-Stellungen ein Alkyl-, Hydroxy- oder Halogen-Rest befindet.

 g) Thienoyl- und Naphthoyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-ylester ausgeschlossen sind.

und deren Salze, beispielsweise Säureadditionssalze und quaternäre Ammoniumsalze, beispielsweise des Stickstoffatoms des Piperidyl-Ringes.



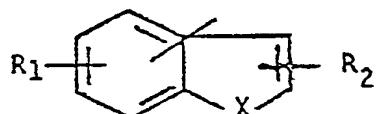
- 52 -

2) Verbindungen der Formel I,

A-CO-B-D

I

worin A eine Gruppe der Formel II,



II

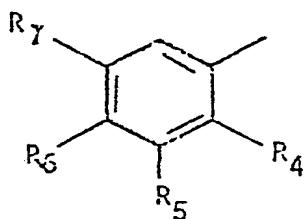
5 bedeutet, worin die freie Bindung sich an jedem der miteinander verbundenen Ringe befinden kann,

X für $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_3-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$,

R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C₁₋₄)Alkylamino, di(C₁₋₄)Alkylamino, Mercapto oder (C₁₋₄)Alkylthio, und

10 R₃ für Wasserstoff, (C₁₋₄)Alkyl, (C₃₋₅)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl stehen, oder

eine Gruppe der Formel III,



III

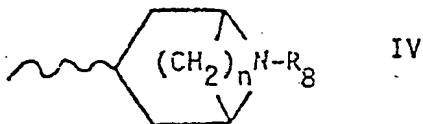


- 53 -

bedeutet, worin

5

R_4 bis R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C_{1-4}) Alkylamino, $di(C_{1-4})$ Alkylamino, Halogen, (C_{1-4}) Alkoxy, (C_{1-4}) Alkyl, (C_{1-4}) Alkanoyl-amino oder Pyrrolyl stehen mit der Massgabe, dass zumindest eines von R_4 oder R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, B ist -O- oder -NH-, D eine Gruppe der Formel IV,



10

bedeutet, worin

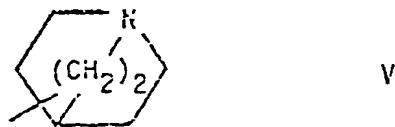
n für 2, 3 oder 4 und

 R_8 für Wasserstoff, (C_{1-7}) Alkyl, (C_{3-5}) Alkenyl oder Aralkyl

stehen, oder

15

eine Gruppe der Formel V,



bedeutet mit der weiteren Massgabe, dass

i) falls A für eine Gruppe der Formel III und B für -NH- stehen, dann D eine Gruppe der Formel V bedeutet,



5

ii) falls A für eine Gruppe der Formel III steht, worin entweder R_4 Wasserstoff oder R_4 Halogen oder Alkyl und R_5 bis R_7 jeweils Halogen oder Wasserstoff bedeuten, B für -0- und D für eine Gruppe der Formel IV stehen, n 3 oder 4 bedeutet,

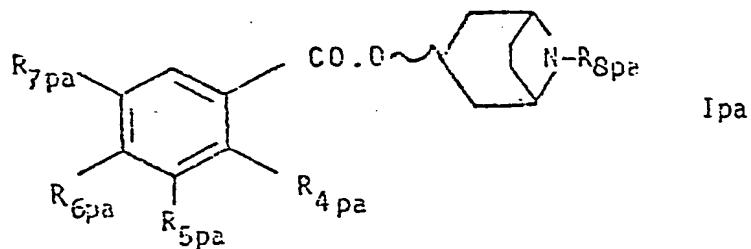
10

iii) falls A für eine Gruppe der Formel III steht und eines von R_4 bis R_7 Alkoxy bedeutet und D für eine Gruppe der Formel V steht, dann ist entweder eines der anderen von R_4 bis R_7 anders als Wasserstoff und Alkoxy oder nur zwei von R_4 bis R_7 sind Alkoxy,

15

iv) falls A für eine Gruppe der Formel III steht, worin R_4 Alkyl oder Halogen bedeutet, dann steht B für -0- sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

3) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Ipa,



- 55 -

worin

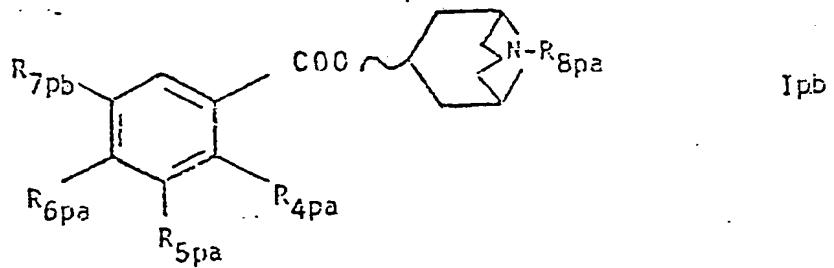
R_4pa für Halogen, $(C_{1-4})Alkylamino$ oder
 $(C_{1-4})Alkoxy$,

R_5pa für Wasserstoff,

5 R_6pa für Amino, $(C_{1-4})Alkylamino$, $Di(C_{1-4})alkylamino$,
 R_7pa für Wasserstoff oder Flour, Chlor oder Brom, und
 R_8pa für Wasserstoff, $(C_{1-4})Alkyl$ oder Aralkyl stehen,

als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

10 4) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Ipb,



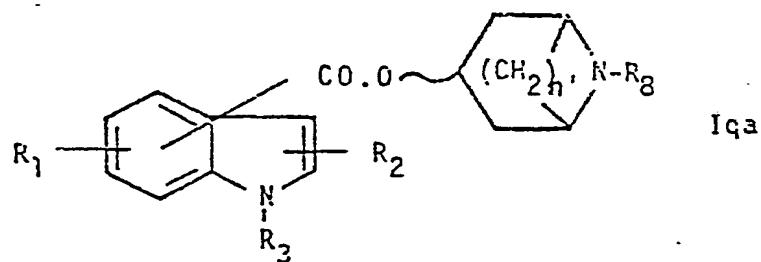
worin

R_4pa , R_5pa , R_6pa und R_8pa obige Bedeutung besitzen und
 R_7pb für Wasserstoff oder Halogen steht

15 als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

- 56 -

5) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Iqa,



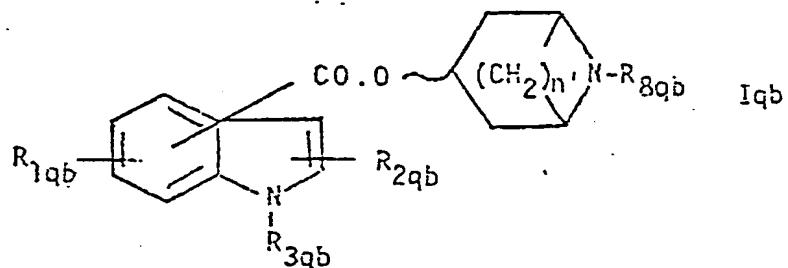
worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden sein kann und

n' für 2 oder 3 steht, und

5 R₁, R₂, R₃ und R₈ obige Bedeutung besitzen,

als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

6) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Iqb,



worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden sein kann und

10 R_{1qb} und R_{2qb} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder (C₁₋₄)Alkyl stehen,

- 57 -

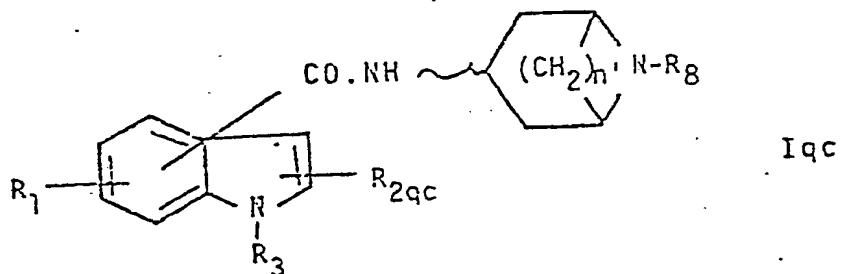
R_3qb Wasserstoff oder $(C_{1-4})Alkyl$ bedeutet,

R_8qb für Wasserstoff oder $(C_{1-7})Alkyl$ oder Aralkyl steht, und

n' obige Bedeutung besitzt,

5 als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

7) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Iqc,



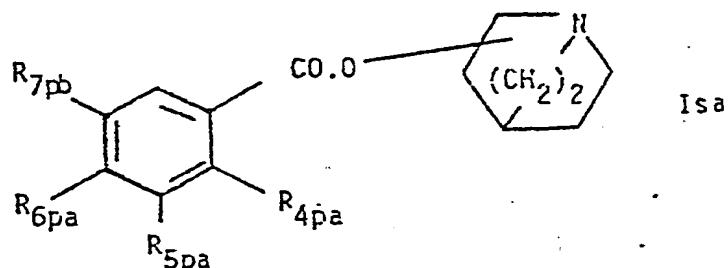
worin die Carbonylgruppe an jeden der anelierten Ringe gebunden sein kann und

10 R_2qc die obige Bedeutung von R_2 besitzt, jedoch nicht für $(C_{1-4})Alkoxy$ oder Hydroxy steht, und n', R_1, R_3 und R_8 obige Bedeutung besitzen,

als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

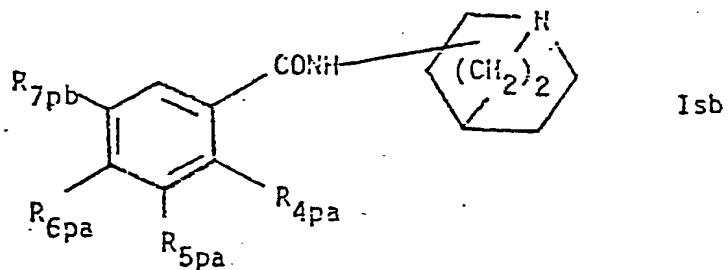
- 58 -

8) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Isa,

worin R_{4pa} bis R_{6pa} und R_{7pb} obige Bedeutung besitzen,

sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

9) Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 2 der Formel Isb,

5 worin R_{4pa} bis R_{6pa} und R_{7pb} obige Bedeutung besitzen,

sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

10) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1
gekennzeichnet durch die Kondensation von entsprechenden di-
carbocyclischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Benzoe-
säuren oder deren reaktionsfähigen Säurederivaten oder von

5 Vorläufern der Säuren oder deren Derivaten mit einem geeigneten, eine Alkylenbrücke enthaltenden Piperidylamin oder Piperidinol oder einem Vorläufer hiervon und, falls notwendig, die Ueberführung der erhaltenen Piperidylester oder -amide oder deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze in andere Piperidylester oder -amide oder deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze und Gewinnung der erhaltenen Piperidylester oder -amide als solche oder als Säureadditionssalze oder als quaternäre Ammoniumsalze.

10 11) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss den Ansprüchen 2 bis 9 als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze gekennzeichnet durch

a) Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VI,

A-CO-OH

VI

15 worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel VII,

HB-D

VII

20 worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers der Verbindung, oder

b) Alkylierung einer Verbindung der Formel I, die eine sekundäre Aminogruppe besitzt, wobei Verbindungen der Formel I erhalten werden, die eine tertiäre Aminogruppe besitzen,



- 60 -

c) Abspaltung von Schutzgruppen einer geschützten Form von Verbindungen der Formel I, wobei nicht geschützte Verbindungen der Formel I erhalten werden,

5 d) Halogenierung einer Verbindung der Formel I, worin A für eine Gruppe der Formel II steht und R₂ Wasserstoff bedeutet, wobei entsprechende Verbindungen erhalten werden, worin R₂ für Halogen steht, oder

10 e) Alkoxylierung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel II bedeutet und R₂ Halogen ist, wobei entsprechende Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ für Alkoxy steht, und

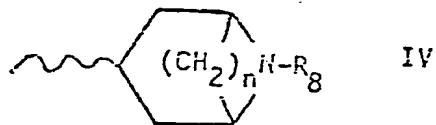
Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

15 12) Verwendung von Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 9 als Analgetika, insbesondere zur Behandlung der Migräne, und als Antiarrhythmika.

13) Verbindungen der Formel VII

HB-D

20 worin B NH bedeutet und D für eine Gruppe der Formel IV



- 61 -

steht, worin n 4 bedeutet und R₈ die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen.

14) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII gemäss Anspruch 13 dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende 5 Oxime reduziert.

15) Verfahren gemäss Anspruch 14 dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Gemisch von endo- und exo-Isomeren mit Hilfe der Chromatographie auftrennt.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/PCT/CH 83/00081

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ¹³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.³: C 07 D 451/14; C 07 D 451/12; C 07 D 451/04;
C 07 D 453/02; C 07 D 471/08; A 61 K 31/46;

✓

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ³	C 07 D 451/00; C 07 D 453/00; A 61 K 31/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
Y	DE, A, 3001328 (DELALANDE) 24 July 1980, see the whole document	1,10,12
X	see examples 3, 8, 2,9,10,37	
Y	FR, A, 2499570 (DELALANDE) 13 August 1982 see the whole document	1,10,12
X	see examples 1,2; pages 16-23	
X	DE, A, 2642331 (CIBA-GEIGY) 07 April 1977, see example X; claims	1,10,12
X	US, A, 3702324 (W. A. SKINNER) 07 November 1972, see example V; claims	1,10,12
X	DE, A, 2548968 (K. THOMAE) 12 May 1977, see examples XXXV	1,10,12
X	Chemical Abstracts, vol. 79, no. 25, 24 December 1973, Columbus, Ohio, (US) Mikhлина et al.: "Synthesis and pharmacological study of 3-hydroxy- and 3-aminoquinuclidine derivatives", see page 311, abstract 146358a, & Khim. Farm. Zh. 1973, 7 (8) 20-4	1,10,12
A	EP, A, 0013138 (BEECHAM) 09 July 1980, see the whole document	
A	Chemical Abstracts, vol. 59, 1963, Columbus, Ohio, (US) A. L. Mndzhoyan et. al.: "Relation of pharmacological action with chemical structure in a series of tropine esters", see column 5665h, & Izv. Akad. Nauk. Arm. SSR, Biol. Nauki 15 (12) 3-14 (1962)	1,10,12

* Special categories of cited documents: ¹⁵

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹

21 September 1983 (21.09.83)

Date of Mailing of this International Search Report ²⁰

26 October 1983 (26.10.83)

International Searching Authority ²¹

European Patent Office

Signature of Authorized Officer ²⁰

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/ CH 83/00081

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ¹⁴

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

-2-

Int.Cl.³: A 61 K 31/445; // C 07 D 233/06; C 07 D 209/42;
C 07 C 125/065 (C 07 D 471/08; 223/00; 221/00)

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	US, A, 3405134 (C.I. JUDD) 08 October 1968, see the whole document,	1,10,12
A	Chemical Abstracts, vol. 78, no. 19, 14 May 1973, Columbus, Ohio, (US) O.Schultz et al.: "Problem of reaction centers in tropyl esters.I" see page 22, abstract, 119197v, & Pharm. Ztg. 1972, 117 (40) 1455-6	1,10,12
P,X	EP, A, 0072620 (RECORDATI) 23 February 1983, see examples 3,5	1, 10,12
P,A	EP, A, 0067770 (MERRELL TORAUDE) 22 December 1982, see the whole document	1,10,12

* Special categories of cited documents: ¹⁵

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ²

Date of Mailing of this International Search Report ²

International Searching Authority ¹

Signature of Authorized Officer ²⁰

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/CH 83/00081 (SA 5362)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/10/83

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 3001328	24/07/80	BE-A- 881134 NL-A- 8000277 FR-A- 2446823 GB-A- 2042522 GB-A- 2055374 AU-A- 5461080 NL-A- 8005774 JP-A- 5510871 LU-A- 82083 JP-A- 56164187 US-A- 4321378 US-A- 4329466 DE-A- 3049963 CA-A- 1130286 SE-A- 8000068 FR-A- 2476088	14/07/80 18/07/80 14/08/80 24/09/80 04/03/81 24/07/80 30/01/81 21/08/80 10/09/81 17/12/81 23/03/82 11/05/82 29/07/82 24/08/82 17/07/80 21/08/81
FR-A- 2499570	13/08/82	FR-A- 2499992	20/08/82
DE-A- 2642331	07/04/77	NL-A- 7610581 FR-A, B 2325374 BE-A- 846542 US-A- 4089960 AU-A- 1806176 GB-A- 1555682 CH-A- 614709 AT-B- 358041 AU-B- 509392 CA-A- 1074799 AT-B- 360011 SE-A- 7610608	29/03/77 22/04/77 24/03/77 16/05/78 06/04/78 14/11/79 14/12/79 11/08/80 08/05/80 01/04/80 10/12/80 26/03/77
US-A- 3702324	07/11/72	None	
DE-A- 2548968	12/05/77	NL-A- 7611713 FR-A, B 2329266 BE-A- 847861 LU-A- 76105 US-A- 4093734 GB-A- 1524578	05/05/77 27/05/77 29/04/77 01/12/77 06/06/78 13/09/78

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/CH 83/00081 (SA 5362)

AU-A-	1921576	11/05/78
JP-A-	52059128	16/05/77
AU-B-	508953	17/04/80
SE-A-	7612202	04/05/77
<hr/>		
EP-A- 0013138	09/07/80	US-A- 4273778 16/06/81
		US-A- 4336259 22/06/82
		EP-A- 0081054 15/06/83
		AU-A- 5425579 03/07/80
		AU-B- 527837 24/03/83
<hr/>		
US-A- 3405134		None
<hr/>		
EP-A- 0072620	23/02/83	AU-A- 8609882 20/01/83
		GB-A- 2104507 09/03/83
		JP-A- 58035185 01/03/83
<hr/>		
EP-A- 0067770	22/12/82	GB-A- 2100259 22/12/82
		JP-A- 58000978 06/01/83
		AU-A- 8474982 23/12/82
<hr/>		

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 83/00081

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)¹

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int. Kl.³ : C 07 D 451/14; C 07 D 451/12; C 07 D 451/04;
C 07 D 453/02; C 07 D 471/08; A 61 K 31/46;

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestpräfistoff⁴

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int. Kl. ³	C 07 D 451/00; C 07 D 453/00; A 61 K 31/00

Recherchierte nicht zum Mindestpräfistoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁵

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁶

Art ⁷	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁸	Betr. Anspruch Nr. ⁹
Y	DE, A, 3001328 (DELALANDE) 24. Juli 1980, siehe das ganze Dokument	1,10,12
X	siehe Beispiele 3,8,2,9,10,37 --	
Y	FR, A, 2499570 (DELALANDE) 13. August 1982, siehe das ganze Dokument	1,10,12
X	siehe Beispiele 1,2; Seiten 16-23 --	
X	DE, A, 2642331 (CIBA-GEIGY) 7. April 1977, siehe Beispiel X; Patentansprüche. --	1,10,12
X	US, A, 3702324 (W.A. SKINNER) 7. November 1972, siehe Beispiel V; Patentansprüche --	1,10,12
X	DE, A, 2548968 (K. THOMAE) 12. Mai 1977, siehe Beispiel XXXV --	1,10,12

¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

¹¹ "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

¹² "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

¹³ "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

¹⁴ "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

¹⁵ "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

¹⁶ "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

¹⁷ "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

¹⁸ "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naneliegend ist

¹⁹ "G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. September 1983

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28 OCT. 1983

Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt

Unterschrift des bevollmächtigten Beamten

G. L. M. KRUYDENBERG

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 83/00081

-2-

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ¹		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Kl. ³ : A 61 K 31/445; C 07 D 233/06; C 07 D 209/42; C 07 C 125/065; (C 07 D 471/08; 223/00; 221/00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Klassifikationssystem	Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴	
	Klassifikationssymbole	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁶		
Art ⁷	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁷	Betr. Anspruch Nr. ⁸
X	Chemical Abstracts, Band 79, Nummer 25, 24. Dezember 1973, Columbus, Ohio (US) Mikhлина u.a.: "Synthesis and pharmacological study of 3-hydroxy-and 3-aminoquinuclidine derivatives" siehe Seite 311, Zusammenfassung 146358a, & Khim.Farm. Zh. 1973, 7 (8) 20-4 --	1,10,12
A	EP, A, 0013138 (BEECHAM) 9. Juli 1980, siehe das ganze Dokument --	
A	Chemical Abstracts, Band 59, 1963, Columbus, Ohio (US) A.L. Mndzhoyan u.a.: "Relation of pharmacological action with chemical structure in a series of tropine esters", siehe Spalte 5665h, & Izv.Akad.Nauk.Arm. SSR, Biol.Nauki 15(12)3-14 (1962).	1,10,12 . /.
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ⁹ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ¹⁰	
Internationale Recherchenbenorde	Unterschrift des bevoilichtigten Bediensteten ¹¹	
Europäisches Patentamt		

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (FORTSETZUNG VON BLATT 2)		
Art*	Erinnerzeichnung der Veröffentlichung ⁶ soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹⁷	Bet Anspruch Nr. ¹⁸
A	US, A, 3405134 (C.I. JUDD) 8. Oktober 1968, siehe das ganze Dokument --	1,10,12
A	Chemical Abstracts, Band 78, Nummer 19, 14. Mai 1973, Columbus, Ohio (US) O. Schultz u.a.: "Problem of reaction centers in tropyl esters.I" siehe Seite 22, Zusammenfassung 119197v, & Pharm.Ztg. 1972, 117(40) 1455-6 --	1,10,12
P,X	EP, A, 0072620 (RECORDATI) 23. Februar 1983, siehe Beispiele 3,5 --	1,10,12
P,A	EP, A, 0067770 (MERRELL TORAUDE) 22. Dezember 1982, siehe das ganze Dokument -----	1,10,12

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/CH 83/00081 (SA 5362)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/10/83

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 3001328	24/07/80	BE-A- 881134 NL-A- 8000277 FR-A- 2446823 GB-A- 2042522 GB-A- 2055374 AU-A- 5461080 NL-A- 8005774 JP-A- 55108871 LU-A- 82083 JP-A- 56164187 US-A- 4321378 US-A- 4329466 DE-A- 3049963 CA-A- 1130286 SE-A- 8000068 FR-A- 2476088	14/07/80 18/07/80 14/08/80 24/09/80 04/03/81 24/07/80 30/01/81 21/08/80 10/09/81 17/12/81 23/03/82 11/05/82 29/07/82 24/08/82 17/07/80 21/08/81
FR-A- 2499570	13/08/82	FR-A- 2499992	20/08/82
DE-A- 2642331	07/04/77	NL-A- 7610581 FR-A, B 2325374 BE-A- 846542 US-A- 4089960 AU-A- 1806176 GB-A- 1555682 CH-A- 614709 AT-B- 358041 AU-B- 509392 CA-A- 1074799 AT-B- 360011 SE-A- 7610608	29/03/77 22/04/77 24/03/77 16/05/78 06/04/78 14/11/79 14/12/79 11/08/80 08/05/80 01/04/80 10/12/80 26/03/77
US-A- 3702324	07/11/72	Keine	
DE-A- 2548968	12/05/77	NL-A- 7611713 FR-A, B 2329266 BE-A- 847861 LU-A- 76105 US-A- 4093734 GB-A- 1524578	05/05/77 27/05/77 29/04/77 01/12/77 06/06/78 13/09/78

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/ CH 83/00081 (SA 5362)

AU-A-	1921576	11/05/78
JP-A-	52059128	16/05/77
AU-B-	508953	17/04/80
SE-A-	7612202	04/05/77

EP-A- 0013138	09/07/80	US-A- 4273778	16/06/81
		US-A- 4336259	22/06/82
		EP-A- 0081054	15/06/83
		AU-A- 5425579	03/07/80
		AU-B- 527837	24/03/83

US-A- 3405134	Keine
---------------	-------

EP-A- 0072620	23/02/83	AU-A- 8609882	20/01/83
		GB-A- 2104507	09/03/83
		JP-A- 58035185	01/03/83

EP-A- 0067770	22/12/82	GB-A- 2100259	22/12/82
		JP-A- 58000978	06/01/83
		AU-A- 8474982	23/12/82